ÜBER

ENDOTHELIOM DER PLEURA.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

UNTER DEM PRÄSIDIUM

VON

Dr. PAUL v. BAUMGARTEN

O. Ö. PROFESSOR DER PATHOLOGISCHEN ANATOMIE UND VORSTAND DES PATHOLOGISCHEN INSTITUTS AN DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN

DER MEDICINISCHEN FAKULTÄT IN TÜBINGEN

VORGELEGT

VON

ALBERT BRAUN

APPROB. ARZT AUS WINNENDEN.

TÜBINGEN, 1901.

VERLAG VON FRANZ PIETZCKER.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät
zu Tübingen.

Referent: Herr Professor Dr. **von Baumgarten.**

DRUCK VON H. LAUPP JR IN TÜBINGEN

Die vorliegende Arbeit über eine primäre bösartige Neubildung der Pleura und Lunge behandelt zwar keinen ausnahmsweise seltenen Fall. Aber es dürfte doch berechtigt sein, einen genau untersuchten derartigen Fall ausführlich zu beschreiben und auf die entwicklungsgeschichtlichen Verhältnisse der Geschwulstbildung einzugehen. Klinisch ist der Fall dadurch interessant, dass während des Lebens eine maligne Neubildung der Pleura diagnosticiert wurde.

Am 28. Juni 1899 wurde der 38 Jahre alte Schuhmacher R. in die medizinische Universitätsklinik aufgenommen. Er war früher stets gesund, abgesehen von einer vor 11 Jahren durchgemachten Erkrankung mit Anschwellung der Füsse und Kniegelenke, von der er nach 4 Monaten wieder hergestellt war. Seine jetzige Erkrankung begann vor einem Vierteljahr mit Husten, schleimigem Auswurf und Heiserkeit. Seit 3 Wochen traten stechende Schmerzen auf der rechten Brustseite und Atemnot auf.

Der Status praesens am 28. Juni war folgender:

Mittelgrosser kräftig gebauter Mann in ziemlich gutem Ernährungszustand. Gesicht etwas cyanotisch. Oedeme und Drüsenschwellungen nicht vorhanden. Zunge etwas geschwollen und belegt. Rachenorgane ohne Besonderheiten. Atmung dyspnoisch. Lungengrenzen rechts vorn unten 3. Rippe, rechts hinten unten 2 Querfinger über dem Schulterblattwinkel. Ueber den gedämpften Partieen Atemgeräusch aufgehoben, Stimmfremitus gegen links abgeschwächt bis aufgehoben. Ueber der rechten Spitze keine Dämpfung und keine Rasselgeräusche. Links hinten unten Lungengrenze handbreit unter dem Schulterblattwinkel. Ueber beiden Lungen diffus pfeifende Geräusche. Starker Reizhusten mit zähem glasig schleimigem Sekret. Tuberkelbacillen sind nicht nachzuweisen. Herzdämpfung wegen des rechtsseitigen Exsudats nicht sicher zu bestimmen. Spitzenstoss im 5. Intercostalraum etwas einwärts von der Mammillarlinie. Der 1. Ton an der Spitze ist unrein, von einem hauchenden Geräusch begleitet. Auch der 2. Ton ist nicht ganz rein. An der Aorta keine Geräusche. Puls kräftig und regelmässig. Die Leber überragt den Rippenbogen um anderthalb Quer-

finger in der rechten Mammillarlinie. Die Milz ist nicht vergrössert. Abdomen ohne Besonderheit. Urin frei von Eiweiss und Zucker.

Am 30. VI. stieg die Atemnot so, dass eine Paracentese nötig wurde, durch die 2100 ccm einer serösen sanguinolenten Flüssigkeit mit einem spezifischen Gewicht von 1017 und einem Eiweissgehalt von $3^1/_2{}^0/_0$ nach Esbach entleert wurden. Mikroskopisch fanden sich zahlreiche rote und einzelne weisse Blutkörperchen. Die Atemnot liess für wenige Tage nach. Am 2. Juli war sie schon wieder sehr stark, das Exsudat nicht wesentlich gestiegen, aber rechts hinten unten starkes und links vorn ein feines Reiben zu hören. Die Temperatur war nie wesentlich gesteigert. Die untere Hälfte des Thorax war rechts hinten stark aufgetrieben. Das Exsudat war bei Lageveränderung verschieblich.

Am 7. Juli trat in der Frühe der Exitus ein unter den Zeichen von Herzlähmung.

Die klinische Diagnose lautete:

Pleuritis exsudativa rechts. Bronchitis. (Maligne Neubildung der Pleura).

An demselben Tage wurde die Sektion von Herrn Dr. Walz vorgenommen:

Das Protokoll derselben lautet:

Kräftig gebaute männliche Leiche in mittlerem Lebensalter, mit kräftig entwickelter Muskulatur und gutem Ernährungszustand. Kein Decubitus und keine Oedeme. Reichliche Totenflecke. Totenstarre am Unterkiefer ausgeprägt, sonst nicht. Aus den durchschnittenen Venen entleert sich reichlich Blut.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigt sich die Leber enorm vergrössert. Sie reicht in der Mittellinie bis zum Nabel, rechts bis zur Spina iliaca. Der Magen reicht bis zur linken Spina iliaca und füllt mit der Leber das ganze Gesichtsfeld der Bauchhöhle aus. Die Dünndärme füllen das kleine Becken und drängen sich über der Symphyse vor. Zwerchfellstand rechts und links 5. Intercostalraum. Nach Eröffnung der Brusthöhle sinken die Lungen mässig zurück. In der rechten Pleurahöhle findet sich klare wässrige Flüssigkeit in einer Menge von 2500 ccm. Die tieferen Schichten der Flüssigkeit sind stark blutig tingiert; in der linken Pleurahöhle ca. 100 ccm klaren Exsudats.

Das Herz entspricht der Grösse der Faust der Leiche. Die Spitze wird gerade noch vom linken Ventrikel gebildet. Aus dem linken Vorhof entleert sich ziemlich viel flüssiges Blut. Im rechten Vorhof

findet sich ein grosses Cruorgerinnsel. Die Tricuspidalis ist für 3 Finger durchgängig, die Mitralis bequem für 2 Finger. Die Aortenklappen sind dünn, glatt und durchscheinend. Auch sonst sind die Verhältnisse normal.

Die linke Lunge ist ziemlich voluminös. Die Ränder des Oberlappens sind nicht scharf. Die oberen Teile des Oberlappens sind gebläht, namentlich an den Rändern sind die Alveolen vielfach erweitert. Die Lunge fühlt sich daselbst luftkissenartig, etwas substanzarm an. Die Pleura ist im Ganzen spiegelnd und glänzend, jedoch an sehr vielen Stellen verdickt und undurchsichtig. Der Kohlengehalt ist kein auffallend grosser. Die Verdickungen der Pleura sind nicht flächenhaft, sondern bilden ein entlang den interlobulären Septen verlaufendes weissliches Netzwerk, das im Wesentlichen auf das untere Drittel des Oberlappens und den ganzen Unterlappen sich ausdehnt. Dieses Netzwerk ist an den meisten Stellen zart, mit zahlreichen submiliaren bis miliaren Verdickungen an den Knotenpunkten. Nahe der Interlobärspalte und in dieser selbst sind die Netzbalken zum Teil jedoch bis zu 1 mm verdickt, so dass vielfach eine eigentümlich wurmartig geschlängelte Zeichnung entsteht mit kleinen knotenartigen Verdickungen. Der Luftgehalt im untern Viertel des Oberlappens und im ganzen Unterlappen mit Ausnahme des hinteren unteren Randes ist vermindert. Diese Lungenteile fühlen sich fast ganz luftleer, ziemlich derb an und heben sich durch eine etwas dunklere Färbung ab. Die Lungenspitze ist frei von Narben. Am Hilus finden sich mehrere bohnengrosse, markig geschwollene, sowie eine über haselnussgrosse Drüse von gleicher Beschaffenheit; die letztere enthält reichlich Kohlepigment und einen kleinen verkalkten Herd. Von der Schnittfläche lässt sich ein milchiger Saft abstreifen. Ein Packet ähnlicher Drüsen findet sich neben der Trachea nahe der Bifurkationsstelle; ausserdem finden sich daselbst 2 grosse fast kleinfingerdicke über 3 cm lange Drüsen mit kalkigen Einlagerungen von markiger Beschaffenheit. Eine ganze Anzahl kleinerer ähnlicher Drüsen findet sich am Hilus in das Lungengewebe selbst eingebettet. Auf dem Durchschnitt zeigen sich die oberen Partien des Oberlappens von normaler Beschaffenheit und mässigem Blutgehalt und von ziegelroter Farbe. In den erwähnten luftleeren Partien ist die Schnittfläche von graurötlicher bis grauer Farbe, deutlich granuliert. Auf Druck entleert sich reichliche schaumige Flüssigkeit. Das Gewebe ist brüchig, jedoch nicht in dem Masse, wie es bei gewöhnlicher croupöser Pneumonie der Fall zu sein pflegt. Von dieser ist die Schnittfläche

ausserdem unterschieden durch einen gewissen speckigen Glanz, auch die Konsistenz ist mehr eine speckige. Auffallend ist, dass über die ganze Schnittfläche zerstreut sich eine sehr reichliche Menge miliarer bis über stecknadelkopfgrosser rundlicher und länglicher weisser Herdchen sich finden, namentlich reichlich in der Nähe von Gefässen. Dieselben machen den Eindruck, als ob sie selbst in Gefässen liegen würden; denn beim Anstechen dringt auf Druck eine weissliche mitesserartige Masse aus denselben hervor. Mikroskopisch erweist sich dieselbe zusammengesetzt aus grossen pflasterepithelähnlichen Zellen mit grossen bläschenförmigen Kernen und stark verfettetem Protoplasma. Ausser diesen grösseren Herdchen findet sich eine zahllose Menge transparenter, grauweisser, dicht gelagerter, vielfach konfluierter, tuberkelähnlicher Knötchen. Die Bronchialschleimhaut ist mässig gerötet, auch aus den kleineren Bronchien dringt überall ein schaumiges, schleimig eitriges Sekret hervor. An Gefässen lässt sich keine Veränderung nachweisen, speziell keine Embolie.

Die rechte Lunge ist stark verkleinert. Der Luftgehalt mit Ausnahme der Spitze ist nahezu vollständig aufgehoben. Die Lunge fühlt sich zäh an. Der Mittellappen ist nur durch eine kleine Furche angedeutet. Der Pleuraüberzug ist in weit stärkerer Weise als links, nahezu im ganzen Umfang flächenhaft verdickt. Es finden sich hier ebenfalls die erwähnten netzartigen weisslichen Zeichnungen in der Pleura, nur sind hier namentlich in den hinteren Partien der Lunge die dickeren Balken dieses Netzes noch zahlreicher als links. In der Mitte der Vorderfläche des Ober- und des Unterlappens finden sich ausserdem fast markstückgrosse bis 1 mm dicke weissliche Verdickungen. Die erwähnten wurmartigen Verdickungen ragen vielfach über die Oberfläche der Lunge hervor. Beim Einstechen in die Pleuraverdickungen entleert sich überall auf Druck eine schmierige weissliche krebssaftartige Masse. Auf dem Durchschnitt ist der Oberlappen von grauer Farbe. Die interlobulären Septa sind stark verdickt, bilden ein Netzwerk, dessen Maschen ca. 20pfennigstückgross sind. In dem dazwischenliegenden Parenchym, das ebenfalls eine gewisse Körnelung zeigt, finden sich zahlreiche, teils stecknadelkopfgrosse, teils miliare und submiliare Knötchen von gleicher Beschaffenheit wie links. An der stumpfen Kante in der Mitte der Unterlappens findet sich nahe der Pleura ein haselnussgrosser derberer Herd von grauweisser glatter Schnittfläche, von der sich ein weisslicher Saft abstreichen lässt. Die Ränder dieses Herdes sind zackig und von dem umgebenden Gewebe durch einen dunkelroten schmalen Saum abgegrenzt. Am

Hilus finden sich ebenfalls eine Anzahl geschwollener stark pigmentierter Lymphdrüsen. Nur ein kindsfaustgrosser Bezirk an der Lungenspitze erscheint frei von Knötchenbildung. Im Uebrigen ist der Befund an Bronchien und Gefässen der gleiche wie links. Während die l. Pleura costalis sich frei von Knötchenbildungen zeigt, fühlt sich die gesamte r. Pleura costalis und diaphragmatica leicht rauh an und zeigt eine ausgedehnte feine netzartige weissliche Zeichnung, scheinbar als ob sämtliche Lymphgefässe ausgedehnt und mit weisslichen Massen erfüllt wären. Die Pleura diaphragmatica zeigt in der Mitte der rechten Zwerchfellkuppe drei einmarkstückgrosse Bezirke, welche aus einer grossen Zahl dicht stehender miliarer bis stecknadelkopfgrosser weisslicher Erhabenheiten besteht, die sich härtlich anfühlen, auch auf dem Durchschnitt eine ziemlich derbe Konsistenz zeigen. Aus ihrer Mitte heben sich je einige bis halblinsengrosse Geschwülstchen hervor. Die Milz ist nicht vergrössert.

An Nebennieren, Nieren und Harnwegen ist nichts Besonderes.

Im Magen findet sich reichlicher, flüssiger, grünlicher Inhalt. Die Schleimhaut ist geschwellt und mit glasigem Schleim bedeckt. Die Darmschleimhaut ist mässig injiciert. Die Follikel und Placques sind nicht geschwellt.

Die Leber ist normal. Pankreas ohne Besonderheit.

Anatomische Diagnose:

Primäre maligne Neubildung (Endotheliom oder Carcinom) der rechten Pleura mit Metastasen in beiden Lungen. Carcinose des linken Unterlappens mit croupöse Pneumonie. Bronchitis. Pleuritis exsudativa chronica dextra. Metastasen in den Bronchialdrüsen.

Nebenbefund: Alte Bronchialdrüsentuberkulose.

Mikroskopisch zeigt die Pleura diaphragmatica folgendes: Sie ist im Ganzen sehr stark verdickt. Sie zeigt dichte kleinzellige Infiltration. Ueberall finden sich grössere und kleinere Nester von epithelialen Zellen mit grossen typischen bläschenförmigen Kernen. Die Nester liegen zum Teil in grösseren alveolären Hohlräumen. In einzelnen derselben sind noch Reste von Endothel zu sehen, mit denen die Zellen der Neubildung in Verbindung stehen durch mehr längliche epithelioide Zellen. Die Nester dringen bis in die Muskulatur des Zwerchfells ein und erreichen an einzelnen Stellen fast das Peritoneum, das ebenfalls kleinzellige Infiltration zeigt. Die Pleura costalis lässt links stellenweise ein mehrschichtiges Epithellager erkennen, darunter geringe kleinzellige Infiltration. In der Pleura costalis dextra finden

sich kleine Nester von Epithelzellen im subepithelialen Bindegewebe. Die Nester bieten hier wie auch an andern Stellen einen koncentrisch geschichteten Bau, wie Epithelzwiebeln, aber ohne Verhornung. Die Pleura ist dabei sehr gefässreich. Das Oberflächenepithel ist vielfach nicht erhalten. Ein direkter Zusammenhang des Pleuraepithels mit den Zellnestern ist nirgends nachzuweisen. Die Pleura pulmonalis zeigt unter ihrer Oberfläche zahlreiche grössere und kleinere Nester von platten Epithelzellen, die sich zapfenförmig in die Septa des Lungengewebes fortsetzen. In diesen selbst ist das Bindegewebe stark gewuchert und schliesst zahlreiche Haufen von Epithelzellen ein. Daneben findet sich auch hier reichliche kleinzellige Infiltration. Besonders an der Adventitia der Gefässe ist die Infiltration stark ausgebildet und sind zahlreiche Epithelnester zu sehen. An einzelnen Stellen befinden sich die Epithelnester in präformierten Hohlräumen, an deren Peripherie platte Endothelzellen zu sehen sind.

Die Entstehung des Tumors von der Pleura aus dürfte gesichert sein durch die relativ stärkere und diffuse Erkrankung der Pleura gegenüber der Lunge. Auch das Verhältnis des Lymphgefässendothels zu den Neubildungszellen spricht für ein primäres Ergriffensein der Pleura, indem in der Lunge viel seltener Uebergänge beider Zellarten ineinander zu Gesicht kommen als in der Pleura, sondern meistens die Lymphgefässe mit Geschwulstzellen ausgegossen sind.

Da nach Lage des ganzen Obduktionsbefundes, bei dem das Fehlen eines jeden anderen Primäraffektes nachgewiesen wurde, hier überhaupt nur die Frage entsteht, ob Lunge oder Pleura primär erkrankt ist, so muss man sich wohl für die Pleura entscheiden. Hiezu kommt, dass ein primäres Lungencarcinom nach dem ganzen anatomischen Verhalten auszuschliessen und ein primäres „Endotheliom“ der Lunge, meines Wissens, nicht beobachtet ist, während umgekehrt an der Pleura „Endothelkrebse“ vorkommen und beschrieben sind.

Rein morphologisch könnte gegen die Diagnose „Krebs“ nichts eingewendet werden, denn wir haben atypische Wucherungen von platten Epithelzellen vor uns. Aber zum Begriff „Carcinom“ gehört nach der allgemein gebräuchlichen Auffassung, dass der Tumor von den Gebilden des Ektoderm oder des Entoderm abstammt. Das Pleuraepithel wird aber weder vom einen noch vom andern, sondern vom Mesoderm abgeleitet. Zieht man jedoch in Betracht, dass das Mesoderm ein den beiden andern gleichwertiges epitheliales Keimblatt ist, so steht nichts im Wege, dass ein echtes Carcinom daraus hervorgehen kann.

Allerdings wurden Beobachtungen gemacht, die für eine bindegewebige Natur des Pleuraepithels sprechen sollten. Bei Gelegenheit von Entzündungen der Pleura verwandeln sich die epithelartigen Deckzellen in spindelförmige und fibrilläre Bindegewebszellen. Diese Beobachtungen als richtig vorausgesetzt, beweisen doch nur, dass das mesodermale Epithel, welches ja nach den Untersuchungen der Gebrüder Hertwig auch dem Mesenchym den Ursprung giebt, auch Zellen bindegewebiger Form aus sich hervorgehen lassen kann, nicht aber, dass alles, was von ihm abstammt, Bindegewebe sein muss. Ferner handelt es sich bei dieser bindegewebigen Metamorphose um entzündliche Vorgänge, während bei Neubildungen andere unbekannte Reize die Zellen zur Wucherung bringen. Die epitheliale Natur der Zellen des Deckepithels der serösen Häute wurde in neuster Zeit von Brunn noch besonders betont, indem er sogar einen Härchenbesatz auf dem unverletzten Pleuraepithel nachwies. Die Tendenz, epitheliale Zellen neu zu bilden, zeigt sich aber auch bei entzündlichen Vorgängen, wobei das Epithel sich möglichst rasch als Epithel über Fibrinauflagerungen ausbreitet und sogar in der Tiefe der Granulationsschichten schlauchförmige Epithelialgebilde produziert, die Hohlräume des neugebildeten Bindegewebes mit Epithel auskleidend. Eine Geschwulst, die nachweisbar vom Pleuro-Peritonealepithel ausgeht und aus einem alveolären Stroma mit eingelagerten epithelialen Nestern ausgeht, wird man daher nicht nur morphologisch, sondern auch entwicklungsgeschichtlich epithelial und demnach als Carcinom zu bezeichnen das Recht haben.

Anders dagegen, wenn die Geschwulst nicht nachweisbar vom Oberflächenepithel der Pleura, sondern nach Massgabe der histologischen Präparate von dem der Pleuralymphgefässe sich entwickelt hat. Auch in diesem Falle könnte man die Geschwülste den Carcinomen zurechnen, wenn man der Ansicht huldigt, dass die Endothelien der Lymphgefässe entwicklungsgeschichtlich denselben Ursprung haben, wie das Coelomepithel. Nimmt man aber eine Abstammung der Lymphgefässendothelien aus dem Mesenchym an, so kann nicht mehr von Carcinom in modernem Sinne die Rede sein und die Bezeichnung „Endotheliom“ würde sich am meisten empfehlen, da es doch sehr misslich sein würde, solche epithelial geformte Geschwülste den Sarkomen zuzurechnen.

Von den in der Litteratur veröffentlichten ca. 75 Fällen gleichen dem unsrigen histologisch wohl am meisten die ersten von Wagner und Schulz beschriebenen; makroskopisch hat er am meisten Aehn-

lichkeit mit einem der Fälle von Neelsen. E. Neumann rechnet derartige endotheliale Geschwülste zu den von Billroth aufgestellten alveolären Sarkomen. Schulz bezeichnet diese Fälle als Carcinome, während Glockner sie wieder mehr den Sarkomen zuzählt, bei denen er ihnen eine besondere Stelle anweist.

Nur die fortschreitende Erkenntnis der Entwicklungsgeschichte, von der aus allein ein allen Anforderungen gerecht werdendes Einteilungsprinzip gewonnen werden kann, wird es ermöglichen, in Zukunft eine ganz bestimmte Stellung und Bezeichnung für diese Geschwülste zu finden.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Paul v. Baumgarten, spreche ich für die Ueberlassung des Materials und die freundliche Unterstützung bei der Arbeit meinen besten Dank aus.

Litteraturverzeichnis.

O. Hertwig, Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbeltiere. VI. Auflage 1898.

E. Ziegler, Lehrbuch der Allgem. Pathologie und der pathologischen Anatomie. IX. Auflage 1898.

Marchand, Ueber die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur Entwicklungsgeschichte, besonders der Keimblattlehre. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. II. Tagung 1900.

M. v. Brunn, Zur Histologie der Epithelien der serösen Häute. Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathol. Anatomie. Bd. XI. 1900.

E. Neumann, Ueber Sarkome mit endothelialen Zellen nebst Bemerkungen über die Stellung der Sarkome zu den Carcinomen. Archiv der Heilkunde XIII. 1872.

E. Wagner, Das tuberkelähnliche Lymphadenom. Archiv der Heilkunde XI. 1870.

R. Schulz, Das Endothelcarcinom. Archiv der Heilkunde XVII. 1876.

A. Glockner, Ueber den sogen. Endothelkrebs der serösen Häute. Zeitschrift für Heilkunde XVIII. 1897.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Albert Wilhelm Braun, evang. Konfession, am 9. September 1876 in Winnenden, OA. Waiblingen, als Sohn des Distriktsarztes Karl Braun und seiner Frau Anna, geb. Wunderlich. Von Ostern 1882 bis Ostern 1884 besuchte ich die Volksschule in Winnenden, dann bis Herbst 1888 die Lateinschule daselbst und von da bis Herbst 1891 die Lateinschule in Göppingen. Von Herbst 1891 bis Herbst 1895 war ich im Gymnasium in Ravensburg, das ich mit dem Reifezeugnis verliess. Ich widmete mich dem Studium der Medicin 4 Semester in Tübingen, 2 Semester in Leipzig und wieder 4 Semester in Tübingen. Im Sommer 1897 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Tübingen. Im Februar 1901 erhielt ich in Tübingen die Approbation als Arzt.

Ich hörte die Vorlesungen und Kurse folgender Herren Professoren und Docenten.

In Tübingen:

Correns, Disselhorst, Eimer †, Froriep, v. Grützner, v. Hüfner, Koken, v. Lenhossék, Oberbeck †, Frhr. v. Pechmann, Schaefer, Voechting, Waitz, v. Baumgarten, v. Bruns, Dennig, Doederlein, Grunert, Hofmeister, v. Jürgensen, Küttner, v. Liebermeister, Oesterlen, Sarwey, Schleich, Siemerling, Vierordt, Wagenhäuser, Walz, Winternitz.

In Leipzig:

Birch-Hirschfeld †, Boehm, Curschmann, Eigenbrodt, Friedrich, Kockel, Lange, v. Lesser, Perthes, Riehl, Romberg, Tillmanns, Trendelenburg.

Allen diesen verehrten Lehrern spreche ich meinen herzlichen Dank aus.